


☐ Targeted Search

☒ Records for: *Derwent World Patents*

Output	Format: <u>Full Record</u>	Output as: <u>Browser</u>	<input checked="" type="checkbox"/> display/send
Modify			
select all none	Records 1 of 1 In full Format		

☐ 1. 1/19/1

010160840

WPI Acc No: 1995-062093/199509

XRAM Acc No: C95-027495

Use of new or known aminoalkyl-substd. phenyl or benzyl
ketone derivs. - for prodn. of cholesterol-lowering medicaments

Patent Assignee: HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F (HOFF); HOFFMANN LA ROCHE AG
(HOFF); HOFFMANN LA ROCHE INC (HOFF)

Inventor: AEBI J; GUERRY P; JOLIDON S; MORAND O; AEBL J

Number of Countries: 032 Number of Patents: 025

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 636367	A1	19950201	EP 94110246	A	19940701	199509	B
CZ 9401676	A3	19950118	CZ 941676	A	19940712	199511	
NO 9402606	A	19950116	NO 942606	A	19940712	199511	
AU 9467358	A	19950127	AU 9467358	A	19940708	199512	
CA 2126518	A	19950115	CA 2126518	A	19940622	199516	
JP 7053479	A	19950228	JP 94157038	A	19940708	199517	
ZA 9404932	A	19950426	ZA 944932	A	19940707	199523	
BR 9402699	A	19950502	BR 942699	A	19940713	199524	
US 5495048	A	19960227	US 94261615	A	19940617	199614	
NZ 260968	A	19960625	NZ 260968	A	19940708	199631	
JP 2519022	B2	19960731	JP 94157038	A	19940708	199635	
US 5574071	A	19961112	US 94261615	A	19940617	199651	
			US 95468114	A	19950606		
CN 1103781	A	19950621	CN 94108447	A	19940713	199727	
US 5637771	A	19970610	US 94261615	A	19940617	199729	
			US 95555054	A	19951108		
HU 70835	T	19951128	HU 942085	A	19940713	199733	
AU 684507	B	19971218	AU 9467358	A	19940708	199808	
IL 110254	A	19980405	IL 110254	A	19940708	199823	
EP 636367	B1	20000329	EP 94110246	A	19940701	200020	
DE 59409248	G	20000504	DE 509248	A	19940701	200029	
			EP 94110246	A	19940701		
ES 2144471	T3	20000616	EP 94110246	A	19940701	200036	
RU 2141942	C1	19991127	RU 9426094	A	19940708	200042	
NO 309924	B1	20010423	NO 942606	A	19940712	200131	
CZ 288518	B6	20010711	CZ 941676	A	19940712	200147	
MX 197338	B	20000705	MX 945283	A	19940712	200160	
TW 438774	A	20010607	TW 94105454	A	19940616	200175	

Priority Applications (No Type Date): CH 941320 A 19940428; CH 932107 A
19930714

Cited Patents: 3.Jnl.Ref; EP 401798; EP 410359; EP 464465

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 636367 A1 G 19 A61K-031/135

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

CZ 9401676	A3	C07C-225/02	
NO 9402606	A	A61K-031/135	
AU 9467358	A	C07C-229/52	
CA 2126518	A	A61K-031/275	
JP 7053479	A	14 C07C-217/18	
ZA 9404932	A	34 C07C-000/00	
BR 9402699	A	C07C-211/08	
US 5495048	A	9 C07C-225/16	
NZ 260968	A	C07C-217/18	
JP 2519022	B2	14 C07C-217/18	Previous Publ. patent JP 7053479
US 5574071	A	10 A61K-031/135	Div ex application US 94261615 Div ex patent US 5495048
CN 1103781	A	A61K-031/135	
US 5637771	A	9 C07C-225/16	Div ex application US 94261615 Div ex patent US 5495048
HU 70835	T	C07C-217/46	
AU 684507	B	C07C-229/34	Previous Publ. patent AU 9467358
IL 110254	A	C07C-217/18	
EP 636367	B1 G	A61K-031/135	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE			
DE 59409248	G	A61K-031/135	Based on patent EP 636367
ES 2144471	T3	A61K-031/135	Based on patent EP 636367
RU 2141942	C1	C07C-217/20	
NO 309924	B1	A61K-031/135	Previous Publ. patent NO 9402606
CZ 288518	B6	C07C-225/16	Previous Publ. patent CZ 9401676
MX 197338	B	A61K-031/135	
TW 438774	A	A61K-031/135	

Abstract (Basic): EP 636367 A

Use of phenyl or benzyl ketone derivs. of formula (I) and their acid-addn. salts in the prodn. of cholesterol-lowering medicaments is new. R1 = 1-7C alkyl; R2 = 1-7C alkyl or (2-6C alkenyl)methyl; L = 1-11C alkylene or 2-11C alkenylene, opt. bonded to the phenyl gp. through an O atom, or 1,4-phenylene; n = 0 or 1, provided that n = 0 when L does not contain an O atom; Q = 1-7C alkyl, 2-10C alkenyl or a gp. of formula Q1; R = H, halogen, CF₃, CN or NO₂; R3 and R4 = H, 1-4C alkyl or halogen; R5 = H, or when R = H then R5 = H or halogen.

34 named cpds. of formula (I) are new, including
4-(4-dimethylamino-2-butylenyloxy)-3-chloro-benzophenone; and
(E)-4'-bromo-4-(4-(ethylmethylamino)-2-butenyloxy)-benzophenone.

USE - (I) are used to prevent and treat cardiovascular disorders and atherosclerosis associated with hypercholesterolaemia. Dose is 2mg-2g/day.

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): US 5637771 A

The compound (4-(6-(allyl-methyl-amino) hexyloxy)-3- fluoro-phenyl) - (4-bromo-phenyl)-methanone.

Dwg.0/0

US 5574071 A

A method of lowering cholesterol which comprises administering to a host requiring such treatment an effective amount of (I) wherein one of R1 and R2 is C1-7-alkyl and the other is C1-7-alkyl or C2-6-alkenyl-methyl;

L is C1-11-alkylene or C2-11-alkenylene optionally bonded to the phenyl group via an O atom or L is 1,4-phenylene;

n is 0 or, when L contains an O atom, n is 0 or 1;

Q is C1-7-alkyl, C2-10-alkenyl or a group of formula (i) wherein R is H, halogen, CF₃, CN or NO₂;

R3 and R4 are H, C1-4-alkyl or halogen; and

R5 is H or, when R is H, R5 is H or halogen;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; AMINOALKYL; SUBSTITUTE; PHENYL; BENZYL; KETONE;

DERIVATIVE; PRODUCE; CHOLESTEROL; LOWER; MEDICAMENT

Index Terms/Additional Words: BENZOPHENONE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/135; A61K-031/275; C07C-000/00;
C07C-211/08; C07C-217/18; C07C-217/20; C07C-217/46; C07C-225/02;
C07C-225/16; C07C-229/34; C07C-229/52

International Patent Class (Additional): A61K-031/13; A61K-031/215;
A61K-031/24; A61K-031/325; A61P-003/06; A61P-043/00; C07C-211/01;
C07C-211/21; C07C-211/26; C07C-211/27; C07C-211/48; C07C-217/54;
C07C-217/62; C07C-225/08; C07C-225/10; C07C-225/14; C07C-225/22;
C07C-229/38; C07C-255/50; C07C-255/56; C07C-255/57; C07D-211/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-A15; B10-B04B; B14-F06; B14-F07

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G019 G100 H1 H103 H181 H341
H541 H601 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642 H643 H685 H714 H716
H721 H722 H723 J5 J581 L143 M111 M121 M135 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M231 M232 M233 M240 M262 M273
M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331
M332 M333 M342 M344 M353 M372 M373 M383 M391 M414 M510 M520 M531
M532 M533 M540 M640 M650 M710 M781 M903 M904 P814 9509-02801-N
9509-02801-U

02 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G019 G100 H1 H103 H181 H341
H601 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642 H643 H685 H714 H716 H721
H722 H723 J5 J581 L143 M111 M121 M131 M150 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M231 M232 M233 M240 M262 M273
M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M331 M332
M333 M342 M344 M353 M373 M391 M414 M510 M520 M531 M532 M533 M540
M640 M650 M710 M781 M903 M904 P814 9509-02802-N 9509-02802-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

©1997-2002 The Dialog Corporation -



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 636 367 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(12)

(21) Anmeldenummer: 94110246.9

(51) Int. Cl.⁸: A61K 31/135

(22) Anmeldetag: 01.07.94

(30) Priorität: 14.07.93 CH 2107/93
28.04.94 CH 1320/94

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.02.95 Patentblatt 95/05

(64) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Postfach 3255
CH-4002 Basel (CH)

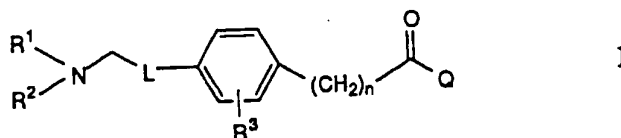
(72) Erfinder: Aebi, Johannes
13 Wallstrasse

CH-4051 Basel (CH)
Erfinder: Guerry, Philippe
30 Burgfelderstrasse
CH-4055 Basel (CH)
Erfinder: Jolldon, Synèse, Dr.
2 Schutzhalde,
CH-4223 Blauen (CH)
Erfinder: Morand, Olivier
2 Rue des Vignes
F-68220 Hegenheim (FR)

(74) Vertreter: Mahé, Jean et al
Postfach 3255
Grenzacherstrasse 124
CH-4002 Basel (CH)

(54) Verwendung von Phenalkylaminen zur Herstellung von cholesterinsenkenden Arzneimitteln.

(57) Verwendung der Verbindungen der Formel

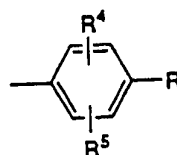


worin

eins von R¹ und R²

C₁₋₇-Alkyl und das andere C₁₋₇-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl-methyl, L gegebenenfalls über ein O-Atom an die Phenylgruppe gebundenes C₁₋₁₁-Alkyl oder C₂₋₁₁-Alkenyl, oder L 1,4-Phenyl,

= 0 oder, falls L ein O-Atom enthält, n = 0 oder 1,
C₁₋₇-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl oder eine Gruppe der Formel Q':



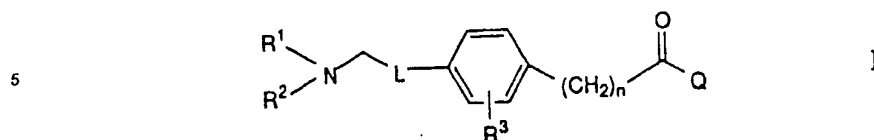
Q'

R
R³ und R⁴
R⁵

H, Halogen, CF₃, CN oder NO₂,
H, C₁₋₄-Alkyl oder Halogen sind und
H oder, falls R H ist, H oder Halogen ist,

und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bei der Herstellung von Cholesterin senkenden Arzneimitteln, sowie neue unter die Formel I fallende Verbindungen.

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel



10 worin

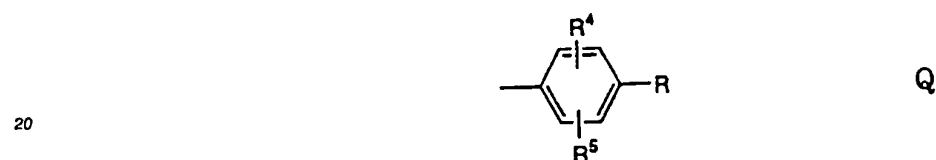
eins von R¹ und R²

L

n

15 Q

C₁-₇-Alkyl und das andere C₁-₇ Alkyl oder C₂-₆-Alkenyl-methyl,
gegebenenfalls über ein O-Atom an die Phenylgruppe gebundenes C₁-₁₁-Alkyl
oder C₂-₁₁-Alkenyl, oder L 1,4-Phenylen,
= 0 oder, falls L ein O-Atom enthält, n = 0 oder 1,
C₁-₇-Alkyl, C₂-₁₀-Alkenyl oder eine Gruppe der Formel Q':



25 R H, Halogen, CF₃, CN oder NO₂,

R³ und R⁴ H, C₁-₄-Alkyl oder Halogen sind und

R⁵ H oder, falls R H ist, H oder Halogen ist,

und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bei der Herstellung von Cholesterin senkenden Arzneimitteln.

Ferner betrifft die Erfindung neue unter die Formel I fallende Verbindungen, wie die folgenden:

- 30 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
3-Chlor-4'-jod-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
35 2,4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
3,4-Dichlorphenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon,
4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-3,4-dichlorphenylketon,
40 (RS)-4'-[(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl-2,6-dimethyl-5-heptenylketon,
p-Bromphenyl-2-chlor-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon,
4'-[(Dimethylamino)methyl]-4-biphenyl-propylketon,
[4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-butoxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
45 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
[4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
(E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,
50 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon,
(E)-1-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-benzoyl]-benzonitril,
(E)-4-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-benzoyl]-benzonitril,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon,
55 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon,
(E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on,

(E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 (E)-(4-Brom-phenyl)-[4-[4-(ethyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-methanon,
 4'[(Allylmethylamino)methyl]-2-chlor-4-biphenyl-p-bromphenylketon,
 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-4-methyl-3-pentenylketon.

Die Ausdrücke "Alkyl" und "Alkylen" bezeichnen geradkettige oder verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit einer bzw. zwei freien Valenzen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isobutyl und t-Butyl, bzw. Methylen, Pentamethylen und Hexamethylen. Die Ausdrücke "Alkenyl" und "Alkenylen" bezeichnen geradkettige oder verzweigte, eine Doppelbindung enthaltende Kohlenwasserstoffreste mit einer bzw. zwei freien Valenzen, wie Vinyl und Propenyl, bzw. Propenylen.

Als pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze kommen Salze der Verbindungen I mit anorganischen und organischen Säuren, wie HCl, HBr, H_2SO_4 , HNO_3 , Citronensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure, in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin $n = 0$ und R^5 H ist.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin

- R^1 Methyl und R^2 Methyl, Äthyl, Propyl oder Allyl und/oder
- L die Gruppe $-CH=CHCH_2O-$, insbesondere in trans-Form, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_3O-$, $-(CH_2)_5O-$, $-(CH_2)_6O-$ oder 1,4-Phenylene und/oder
- R^3 H, Br, Cl, F oder CH_3 und/oder
- Q Propyl, Pentyl, Isohexyl, 4-Methyl-3-pentenyl oder 2,6-Dimethyl-5-heptenyl oder
- Q eine Gruppe Q' ist, in der R H, Br, Cl, F, J, CF_3 , CN oder NO_2 und/oder R^4 H, Br, Cl, F, oder CH_3 und/oder R^5 H oder F sind.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

- L C_5-11 -Alkylene oder C_5-11 -Alkenylene, insbesondere $-(CH_2)_6-$ oder $-(CH_2)_5O-$; C_3-11 -Alkenyleneoxy, insbesondere $-CH=CHCH_2O-$, oder 1,4-Phenylene und/oder
- R^3 H oder Halogen und/oder
- Q C_2-10 -Alkenyl, insbesondere 4-Methyl-3-pentenyl; oder eine Gruppe Q' , in der R CN, NO_2 oder Halogen, insbesondere Br, Cl oder F, und R^4 H oder Cl ist,

speziell diejenigen, worin

- R^1 Methyl und R^2 Methyl oder Allyl und/oder
- L $-(CH_2)_5O-$, $-CH=CHCH_2O-$ oder 1,4-Phenylene und/oder
- R^3 H oder F und/oder
- Q 4-Methyl-3-pentenyl oder eine Gruppe Q' , in der R Br, Cl, CN oder NO_2 , R^4 H oder Cl und R^5 H ist.

Beispiele von bevorzugten Verbindungen sind

- trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-bromobenzophenon,
- trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-nitrobenzophenon,
- p-[[4'-(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl]carbonylbenzonitril,
- 2-Chlor-4-nitrophenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon,
- trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlorobenzophenon,
- [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
- [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
- [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
- (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
- (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,
- (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können wie in den US Patentschriften Nr. 5106878, 5137920 und 5177067 beschrieben hergestellt werden. Diejenigen Verbindungen, die in diesen Patentschriften nicht spezifisch genannt sind, sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Herstellung solcher neuen Verbindungen ist in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen I und ihre Salze haben Cholesterin senkende Wirksamkeit und können daher insbesondere bei der Bekämpfung bzw. Verhütung der für die Mehrzahl der kardiovaskulären Krankheiten verantwortlichen Hypercholesterinämie und Atherosklerose verwendet werden.

Zum Beweis der Cholesterin senkenden Wirksamkeit der Verbindungen I und ihrer Salze wurde das durch D.L. Brasaemle und Attie A.D. (Biotechniques 6, 1988, 418-419) modifizierte Experiment von M. Krieger (Anal. Biochem. 135, 1983, 383-391) durchgeführt. In diesem Experiment verwendet man die Eigenschaft der Cholesterinsynthesehemmer, die Zellen CHO-K1 (Ovarzellen vom chinesischen Hamster) gegen die cytotoxischen Effekte des Polyantibiotikums Amphotericin B zu schützen. Die Hemmung der Cholesterinsynthese wird als Schutz der lebendigen Zellen ausgedrückt und dieser Schutz wiederum als

Anzahl der überlebenden Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen. Die EC₅₀-Werte in nM/l in der nachfolgenden Tabelle A entsprechen der Konzentration, bei der 50% der Zellen überleben:

Verbin- dung Nr.	Formel I (R ¹ = Methyl)				EC ₅₀
	R ²	L	R ³	Q	nM/l
1	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0,015
2	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Cyanophenyl	0,015
3	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Nitrophenyl	0,032
4	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Chlor-4-nitrophenyl	0,046
5	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Nitrophenyl	0,049
6	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Cyanophenyl	0,066
7	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	2,4-Dichlorphenyl	0,077
8	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Nitrophenyl	0,078
9	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Bromphenyl	0,21
10	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Brom-4-chlorphenyl	0,26
11	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	2,4-Dichlorphenyl	0,42
12	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Bromphenyl	0,43
13	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0,62
14	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Chlor-4-nitrophenyl	0,66
15	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	4-Nitrophenyl	0,71
16	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Dibromphenyl	0,71
17	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Jodphenyl	0,72
18	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Brom-4-chlorphenyl	0,73
19	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	4-Bromphenyl	0,80
20	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Methyl-3-pentenyl	0,80
21	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Fluorphenyl	0,90
22	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	2,4-Dichlorphenyl	0,91
23	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Dichlorphenyl	0,93

	24	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,6-Dimethyl-5-heptenyl	1,09
	25	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	3-Br	4-Bromphenyl	1,28
5	26	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	Pentyl	1,30
	27	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Dibromphenyl	1,45
	28	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	4-Fluorphenyl	1,50
10	29	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	3,4-Dichlorphenyl	1,60
	30	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-Bromphenyl	1,70
	31	Allyl	(CH ₂) ₆	H	4-Cyanophenyl	1,98
15	32	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Jodphenyl	2,30
	33	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-Br	4-Bromphenyl	2,50
	34	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	3,4-Dichlorphenyl	2,80
20	35	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-Jodphenyl	2,90
	36	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	2-Cl	4-Bromphenyl	2,90
	37	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Br	4-Bromphenyl	3,20
25	38	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-Bromphenyl	3,20
	39	Allyl	(CH ₂) ₅	H	4-Bromphenyl	3,50
30	40	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	4-Nitrophenyl	3,50
	41	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	H	4-Fluorphenyl	3,60
	42	C ₂ H ₅	1,4-C ₆ H ₄	H	Phenyl	4,10
35	43	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	H	4-Nitrophenyl	4,20
	44	CH ₃	(CH ₂) ₆	H	4-Cyanophenyl	4,30
	45	CH ₃	(CH ₂) ₆	2-CH ₃	Phenyl	4,30
40	46	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Methylphenyl	4,30
	47	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	Propyl	4,40
	48	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Fluorphenyl	4,86
45	49	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	Phenyl	5,60
	50	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	4-Bromphenyl	5,60
50	51	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	Phenyl	5,80

52	CH ₃	(CH ₂) ₆ O	H	Phenyl	5,90
53	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Difluorphenyl	6,00
54	C ₃ H ₇	1,4-C ₆ H ₄	H	Phenyl	7,20
55	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	3-Cl	Phenyl	7.60

Im obigen Experiment wurde für das 2,4-Difluorphenyl-4'-[(allyl-methylamino)methyl]-4-biphenylketonhydrochlorid ein EC₅₀-Wert von 4,00 nMl ermittelt.

- Zum weiteren Beweis der Cholesterin senkenden Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze wurde analog dem in J. Biol. Chem. 256 (1981), 11923-11931 beschriebenen Experiment verfahren. Dabei wurde die Hemmung der Cholesterinsynthese in menschlichen Hepatomazellen (Hep G2) anhand der parallel induzierten Aufregulierung des LDL-Rezeptors ermittelt. Die Zellen wurden in Microtiterplatten gesät und mit dem Cholesterinsynthesehemmer behandelt. Die Konzentration des LDL-Rezeptors wird mittels einer ELISA-Methodik gemessen, wobei man den C7-LDL-Antikörper als primären Antikörper verwendet. Die EC₅₀-Werte in nMl in der nachfolgenden Tabelle B entsprechen der Konzentration des Cholesterinsynthesehemmers, bei der die Aktivität des Rezeptors im Vergleich zur Kontrolle (d.h. nicht behandelten Zellen) um 50% erhöht wird.

Tabelle B	Formel I (R ¹ = Methyl)						EC ₅₀
Verbindung Nr.	R ²	L	R ³	Q	n	nM/l	
1	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0	50	
2	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Cyanophenyl	0	43	
3	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Nitrophenyl	0	63	
4	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Cl-4-NO ₂ Phenyl	0	153	
7	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	2,4-(Cl)-Phenyl	0	82	
Beispiel Nr.							
9a	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	4-Bromphenyl	0	51	
9c	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-F	4-Bromphenyl	0	203	
9d	Allyl	(CH ₂) ₅ O	2-F	4-Bromphenyl	0	57	
9f	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-Bromphenyl	0	10	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

9g	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	Isohexyl	0	177
9h	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Iodophenyl	0	94
9j	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-Cyanophenyl	0	19
9l	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	2,6-(F) ₂ -Phenyl		220
9m	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Methyl-3-pentenyl	0	34
9n	Allyl	CH=CHCH ₂ O	2-F	4-Bromphenyl	0	133
9p	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-Methyl-3-pentenyl	1	98
9r	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	1	222
9s	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0	122

Die 2- bzw. 3-Stellungen eines Substituenten R³ in den obigen Tabellen A und B entsprechen der
 55 ortho- bzw. meta-Stellung zu der in der Formel I enthaltenen Gruppe -(CH₂)_nC(O)Q.

Die Toxizität dieser Verbindungen ist gering, hat doch beispielsweise die Verbindung Nr. 20 eine LD₅₀
 von 1250-2500 mg/kg per os bei der Maus.

Die Verbindungen I und ihre Salze können als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate werden oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatinekapiteln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht. Zur Herstellung solcher Präparate kann man den Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern vermischen. Als Träger kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapiteln beispielsweise Lactose, Maisstärke, Talk, Stearinsäure oder deren Salze verwenden. Für Weichgelatinekapiteln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse oder Fette; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatinekapiteln überhaupt keine Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Träger beispielsweise Wasser, Saccharose, Invertzucker und Glukose. Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Wie eingangs erwähnt sind Cholesterin senkende Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere der genannten Wirkstoffe und gegebenenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Wie eingangs erwähnt können diese Wirkstoffe bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, wie Hypercholesterinämie und Atherosklerose verwendet werden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 2 mg bis etwa 2 g, vorzugsweise von etwa 10 bis etwa 100 mg angemessen sein. Dabei kann die Tagesdosis in einer, zwei oder drei Einzeldosen, z.B. zu einer oder zu den Mahlzeiten, eingenommen werden.

In den nachfolgenden Beispielen ist die Herstellung von bisher nicht bekannten Verbindungen der Formel I beschrieben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 34,5 g 1,6-Dibromhexan, 9,9 g 3-Chlor-4-hydroxybenzophenon und 1,6 g Tetrabutylammoniumbromid in 100 ml Methylenchlorid gibt man 100 ml einer 10-proz. wässrigen Natronlauge. Das heterogene Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographieren des Rückstandes an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester 7:3 erhält man 4-[(6-Bromhexyl)oxy]-3-chlorbenzophenon, Smp. 58 °C.

Eine Lösung von 3,0 g des erhaltenen Benzophenons in 30 ml Äthanol wird mit 16 ml einer 33-proz. Lösung von N-Allyl-methylamin in Äthanol für 1,5 Stunden in einem Druckrohr auf 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden eingedampft, und der Rückstand wird mit Hexan/Essigester (7:3) an Aluminiumoxid neutral chromatographiert. Man erhält das 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzophenon, Smp. des Hydrochlorids 133 °C.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man

a) aus 3,4'-Dibrom-4-hydroxybenzophenon, via 4-[(6-Bromhexyl)oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, Smp. 97 °C, das 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, Smp. des Hydrochlorids 126-127 °C,

b) aus 3,4'-Dibrom-4-hydroxybenzophenon und trans 1,4-Dibrombuten, via 4-[(4-Brom-2-butenyl)oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, das 4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, Smp. des Hydrochlorids 115-116 °C,

c) aus 3-Chlor-4'-jod-4-hydroxybenzophenon und 1,6-Dibromhexan, via 3-Chlor-4'-jod-4-[(6-bromhexyl)oxy]benzophenon, das 3-Chlor-4'-jod-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 511 (M⁺, 2,4%), 484 (2%), 482 (4%), 231 (2,5%), 154 (3,3%), 84 (100%),

d) via 4'-Brom-3-chlor-4-[(6-bromhexyl)oxy]benzophenon (Beispiel 3c), das 4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 465 (M⁺, 2%), 463 (1,5%), 436 (4%), 434 (3%), 155 (3%), 154 (4%), 84 (100%).

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhält man

- a) via 4-[(4-Brom-2-butenyl)oxy]-3,4'-dibrombenzophenon (Beispiel 2b) mit Dimethylamin an Stelle von N-Allyl-methylamin, das 2,4-[[[4-Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 166-167 °C,
- b) aus 3-Chlor-4-hydroxybenzophenon und 1,4-Dibrombuten, via 4-[(4-Brom-2-butenyl)oxy]-3-chlorbenzophenon, Smp. 96-97 °C, das 4-[[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3-chlorbenzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 195 °C
- c) aus 4'-Brom-3-chlor-4-hydroxybenzophenon und 1,6-Dibromhexan, via 4'-Brom-3-chlor-4-[(6-bromhexyl)oxy]benzophenon, das 4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]benzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 402 (M⁺-Cl, 0,2%), 185 (1,3%), 183 (1,6%), 155 (2%), 128 (4%), 58 (100%).

Beispiel 4

- a) 35 ml Nitrobenzol werden in einem Eisbad abgekühlt und dann nacheinander mit 5,2 g Aluminiumchlorid und 5,0 g 4-Methylbiphenyl behandelt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gebracht und dann mit 7,7 g 3,4-Dichlorbenzoylchlorid versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Essigester 9:1 chromatographiert. Man erhält das 3,4-Dichlorphenyl-4'-methyl-4-biphenylketon.
- b) Ein Gemisch aus 5,0 g 3,4-Dichlorphenyl-4'-methyl-4-biphenylketon, 2,7 g N-Bromsuccinimid und 20 mg Azaisobutyronitril in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das ausgefallene Material wird abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol/Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält das 3,4-Dichlorphenyl-4'-brommethyl-4-biphenylketon.
- c) 1,0 g 3,4-Dichlorphenyl-4'-brommethyl-4-biphenylketon und 20 ml einer 33-proz. Lösung von Dimethylamin in Aethanol werden während 4 Stunden zum Sieden erhitzt, worauf das Gemisch eingedampft wird. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen und mit einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff behandelt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält das 3,4-Dichlorphenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon-hydrochlorid, Smp. 223 °C.

Beispiel 5

- 1,0 g 3,4-Dichlorphenyl-4'-brommethyl-4-biphenylketon, 1,5 ml N-Allylmethylamin und 0,84 g Kaliumcarbonat in 25 ml Aethanol werden während 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft, und der Rückstand wird mit Aether extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und mit einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff behandelt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält das 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-3,4-dichlorphenylketon-hydrochlorid, Smp. 160 °C.

Beispiel 6

- a) Eine Lösung des aus 344 mg Magnesium und 2,27 g 1,4-Dibrombenzol in 15 ml THF hergestellten Grignard-Reagenzes wird zu einer Suspension von 2 g 4-Brom-N,N-dimethylbenzylamin und 158 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 10 ml THF getropft. Die Zugabe erfolgt dabei bei Raumtemperatur und unter einer Argonatmosphäre. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch noch 5 Stunden zum Sieden erhitzt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Man versetzt dann mit Aether und gesättigter Ammoniumchloridlösung und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird mit Aether extrahiert. Die organischen Auszüge werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Eluieren mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 gereinigt. Man erhält das 4'-Brom-N,N-dimethylbiphenylmethanamin, Smp. 60-62 °C.
- b) Eine Lösung des aus 0,94 g 4'-Brom-N,N-dimethylbiphenylmethanamin und 146 mg Magnesium in 5 ml THF hergestellten Grignard-Reagenzes wird eine Lösung von 1,07 g Citronellal in 10 ml THF zugetropft. Die Zugabe erfolgt dabei bei Raumtemperatur und unter einer Argonatmosphäre. Das Gemisch wird dann 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend mit 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Man extrahiert mit Aether, trocknet die Extrakte über Magnesiumsulfat.

ulft und dampft sie ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Elutionsmittel erhält man das (RS)-4'-[(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl]- α -(2,6-dimethyl-5-heptenyl)-methanol, MS m/e: M⁺ 365 (21%), 321 (19%), 280 (36%), 58 (100%).

- 5 c) Eine Lösung von 406 mg DMSO in 2 ml Methylenchlorid wird zu einer Lösung von 327 mg Oxalylchlorid in 10 ml Methylenchlorid bei -70°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Minuten gerührt, worauf eine Lösung von 810 mg des Produkts von b) in 5 ml Methylenchlorid dazugegeben wird. Man rührt noch weitere 15 Minuten und versetzt das Reaktionsgemisch dann bei -70°C mit 1,18 g Triäthylamin. Man lässt das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur erwärmen und versetzt mit einer wässrigen Lösung von Natriumcarbonat. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dem nach Filtrieren und Eindampfen erhaltenen Material
- 10 gibt man eine heiße Lösung von 263 mg Fumarsäure in 5 ml Aethanol zu. Das ausgefallene Fumarat wird aus Aethanol umkristallisiert. Man erhält das (RS)-4'-(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl-2,6-dimethyl-5-heptenylketonfumarat, Smp. 116-123°C.

15

Beispiel 7

- a) Analog Beispiel 6 a) erhält man aus 4-Bromtoluol und 3-Chlorbrombenzol das 3-Chlor-4'-methylbiphenyl, Sdp. 110-115°C/20Pa.
- 20 b) Ein Gemisch von 4,76 g 3-Chlor-4'-methylbiphenyl, 2,94 g Hexamethylentetramin und 30 ml Trifluoressigsäure wird 5 Tage unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann konzentriert und mit Eiswasser versetzt, worauf man während 15 Minuten rührt, mit Natriumcarbonat basisch stellt und mit Äther extrahiert. Nach eindampfen der ätherischen Extrakte und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Elutionsmittel erhält man das 2-Chlor-4'-(4'-methylphenyl)benzaldehyd, Sdp. 210-215°C/25Pa.
- 25 c) Analog Beispiel 6 b) und 6 c) erhält man aus 2-Chlor-4'-(4'-methylphenyl)benzaldehyd und 1,4-Dibrombenzol das p-Bromphenyl-2-chlor-4'-methyl-4-biphenylketon als farbloses Öl, MS m/e : 386 (M⁺, 46%), 306 (9%), 229 (100%).
- d) Analog Beispiel 4 b) erhält man aus p-Bromphenyl-2-chlor-4'-methyl-4-biphenylketon das 4'-Brommethyl-2-chlor-p-bromphenyl-4-biphenylketon.
- 30 e) Analog Beispiel 4 c) erhält man durch Behandlung des 4'-Brommethyl-2-chlor-p-bromphenyl-4-biphenylketons mit Dimethylamin und dann mit Chlorwasserstoff das p-Bromphenyl-2-chlor-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon-hydrochlorid, Smp. 189-191°C.

35 Beispiel 8

- Eine Lösung des aus 228 mg Magnesium und 1,42 g n-Propylbromid in 10 ml THF hergestellten Grignardreagenzes wird einer Lösung von 1,16 g 4'-[(Dimethylamino)methyl]-N-methoxy-N-methyl-4-biphenylcarboxamid in 10 ml THF bei 0°C unter Argon zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird das
- 40 Gemisch noch 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Man versetzt mit Methylenchlorid und gesättigter Ammoniumchloridlösung und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Auszüge werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie und Kieselgel unter Eluieren mit Methylenchlorid-Methanol 95:5 gereinigt. Nach Umsetzung
- 45 mit Fumarsäure in Aethanol erhält man das 4'-[(Dimethylamino)methyl]-4-biphenyl-propylketonfumarat, Smp. von 155-156°C.

Beispiel 9

50 Ausgangsmaterialien

- A) Ein Gemisch von 41 g 4-Hydroxybenzoesäure und 400 ml Hexamethyldisilazan wird 2 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt, eingeeengt und in 400 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 3 Tropfen DMF werden 28 ml Oxalylchlorid zugetropft. Es wird gerührt, dann eingeeengt und getrocknet.
- 55 Das erhaltene Säurechlorid wird mit 31 g N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid in 520 ml Methylenchlorid suspendiert und bei 0°C während 2 Stunden mit 73 ml N-Methylmorpholin versetzt. Ueber Nacht wird aufgewärmt, in Essigester aufgenommen und mit Wasser, 10% wässrige KHSO₄- und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, abfiltriert und einge-

dampft. Man erhält 76 g N-Methoxy-N-methyl-trimethylsilyloxy-benzamid, MS: m/e 238 (M^+ -CH₃).

B) Analog Absatz A) erhält man

Ba) aus 4-Hydroxyphenylessigsäure das N-Methoxy-N-methyl-2-(4-trimethylsilyloxy-phenyl)-acetamid, MS: m/e 267 (M^+), 252 (M^+ -CH₃),

5 Bb) aus 3-Fluor-4-hydroxy-phenylessigsäure das N-Methoxy-N-methyl-2-(3-fluor-4-trimethylsilyloxy-phenyl)-acetamid, MS: m/e 285 (M^+).

C) Zu einem aus 1 g Magnesium und 5,7 g 1-Brom-4-methyl-3-penten hergestellten Grignard-Reagenz wird bei 0 °C eine Lösung von 6,3 g N-Methoxy-N-methyl-trimethylsilyloxy-benzamid zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Rühren stehen gelassen. Es wird mit 10% wässriger KHSO₄-Lösung versetzt und dann mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 10 10% wässriger NaCl-Lösung neutral gewaschen, dann getrocknet und eingeeengt. Die Silylgruppe wird in 10% wässrigem THF mit 1N Salzsäure abgespalten. Dann wird in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie über Silicagel unter Eluieren mit Methylenchlorid/0,5% Methanol werden 2,1 g 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hex-4-en-1-on erhalten. MS: m/e 204 15 (M^+).

D) Analog Absatz C) erhält man aus N-Methoxy-N-methyl-2-(3-fluor-4-trimethylsilyloxy-phenyl)-acetamid (Absatz Bb) das 1-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-hept-5-en-2-on, MS: m/e 236 (M^+).

E) Eine Lösung von 45 ml n-Butyllithium (1,6M in Hexan) wird zu einer auf -78 °C gekühlten Suspension von 18,2 g 1,4-Dibrombenzol in 140 ml THF getropft. Dann werden bei -78 °C 10 g N-Methoxy-N-methyl-2-(3-fluor-4-trimethylsilyloxy-phenyl)-acetamid (Absatz Bb) in 35 ml THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei -78 °C gerührt, dann 1 Stunde bei Raumtemperatur unter Rühren stehen gelassen. Nach Verdünnen mit Essigester wird mit 10% wässriger KHSO₄-, gesättigter NaHCO₃- und 10% wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Extraktion mit Essigester werden die organischen Phasen getrocknet und eingeeengt. Dann wird mit 105 ml THF, 11 ml H₂O und 5 Tropfen 1N HCl die Silylgruppe abgespalten. Einengen, Auflösung in Methylenchlorid, Trocknen und Säulenchromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/0,5% Methanol als Eluent ergeben 9,2 g 1-(4-Brom-phenyl)-2-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-ethanon. MS: m/e 308 (M^+ , 1 Br).

F) Analog Absatz E) erhält man aus N-Methoxy-N-methyl-2-(4-trimethylsilyloxy-phenyl)-acetamid (Absatz Ba) das 1-(4-Brom-phenyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethanon, MS: m/e 290 (M^+ , 1 Br).

G) 14 ml Nitrobenzol werden im Eisbad gekühlt und dann nacheinander mit 3,8 g AlCl₃ und 3,7 g 5-Methyl-hexansäurechlorid in 5 ml Nitrobenzol gemischt. Das Gemisch wird gerührt und dann mit 2,7 ml 2-Fluor-anisol versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt, dann auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und 10% wässriger NaCl-Lösung gewaschen, dann getrocknet und eingeeengt und mit Pentan auskristallisiert. Es werden 5,3 g 1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on erhalten, MS: m/e 238 (M^+).

H) Analog Absatz G) erhält man:

Ha) aus 4-Brom-benzoylchlorid und 2-Fluor-anisol das (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon, Smp. 142-143 °C,

Hb) aus 4-Cyano-benzoylchlorid und 2-Fluor-anisol das 4-(3-Fluor-4-methoxy-benzoyl)-benzonitril, Smp. 132,5-133 °C,

Hc) aus 4-Brom-benzoylchlorid und 3-Fluor-anisol das (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon, MS: m/e 308 (M^+ , 1 Br),

Hd) aus 2,6-Difluor-benzoylchlorid und 2-Fluor-anisol das (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon, Smp. 79-83 °C.

I) Eine Lösung von 3,9 g (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Absatz Hd)) in 30 ml Essigsäure wird mit 20 ml wässrige 62% HBr-Lösung bei 125 °C gerührt, dann eingedampft, mit Toluol nachgedampft und in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung und 10% NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet. Es werden 3,6 g (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon erhalten, MS: m/e 252 (M^+).

J) Analog erhält man:

Ja) aus (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Absatz Ha)) das (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon, Smp. 183-184 °C,

Jb) aus (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Absatz Hc) das (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon, MS: m/e 294 (M^+ , 1 Br),

Jc) aus Anisol und 5-Methyl-hexansäurechlorid via 1-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on direkt 55 das 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on, MS: m/e 206 (M^+).

K) Eine Lösung von 50 g 4-(3-Fluor-4-methoxy-benzoyl)-benzonitril in 550 ml Methylenchlorid wird bei 5 °C mit 70 ml BBr₃ versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird 1 l 1M NaOH

zugetropft. Dann wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung und Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Ether werden 34 g 4-(3-Fluor-4-hydroxy-benzoyl)-benzonitril erhalten, Smp. 168,5-169,5 °C.

5 Produkte

Analog Beispiel 1 erhält man

- a) aus 4'-Brom-4-hydroxybenzophenon und 1,6-Dibromhexan, via 4'-Brom-4-[(6-bromhexyl)oxy]-benzophenon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon-hydrobromid, Smp. 117-119 °C,
- 10 b) aus 4'-Brom-4-hydroxybenzophenon und 1,4-Dibrombutan, via 4'-Brom-4-[(6-brombutyl)oxy]-benzophenon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[4-(Allyl-methyl-amino)-butoxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon-hydrobromid, Smp. 149-151 °C,
- c) aus (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Ja) und 1,6-Dibromhexan, via [4-(6-Brom-hexyl)-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 447 (M^+ , 1 Br),
- 15 d) aus (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Jb) und 1,6-Dibromhexan, via [4-(6-Brom-hexyl)-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 106-109 °C,
- e) aus 4'-Trifluormethyl-4-hydroxybenzophenon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon, das ins Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e M 390 ($\text{M} + \text{H}^+$),
- 25 f) aus (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Ja) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das ins Hydrochlorid überführt wird, MS: m/e 418 ($\text{M} + \text{H}^+$, 1 Br),
- 30 g) aus 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on (Absatz Jc) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-1-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on, das ins Hydrochlorid überführt wird, Smp. 105-106 °C,
- h) aus (4-Hydroxy-phenyl)-(4-jod-phenyl)-methanon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon, das ins Hydrochlorid überführt wird, Smp. 152-153 °C,
- i) aus 1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on (Absatz G), via 1-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on und (E)-1-[4-Brom-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on, das als Hydrobromid isoliert wird, Smp. 106-107 °C,
- 40 j) aus 4-(3-Fluor-4-hydroxy-benzoyl)-benzonitril (Absatz K) mit (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-4-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-3-fluor-benzoyl]-benzonitril und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-benzoyl]-benzonitril, MS: m/e 364 (M^+),
- 45 k) aus 4-(4-Hydroxy-benzoyl)-benzonitril mit (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-4-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-benzoyl]-benzonitril und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-4-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-benzoyl]-benzonitril, MS: m/e 346 (M^+),
- l) aus (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz I) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon, das als Hydrobromid isoliert wird, Smp. 162 °C,
- 50 m) aus 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hex-4-en-1-on (Absatz C) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-1-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on, das als Fumarat isoliert wird, MS: m/e 327 (M^+),
- 55 n) aus (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Jb) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das als

- Hydrochlorid isoliert wird, Smp. 88-92 °C,
 o) aus 4-Fluor-4'-hydroxy-benzophenon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon, das als Hydrochlorid isoliert wird, MS: m/e 338 (M-H⁺),
 5 p) aus 1-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-hept-5-en-2-on (Absatz D) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-1-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on, das als Fumarat isoliert wird, MS: m/e 359 (M⁺),
 10 q) aus 1-(4-Brom-phenyl)-2-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (Absatz E) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-2-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-ethanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-ethanon, das als Hydrochlorid isoliert wird, Smp. 114-116 °C,
 r) aus 1-(4-Brom-phenyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethanon (Absatz Fa) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-2-[4-(4-Brom-but-2-enoxy)-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon, das als Hydrochlorid isoliert wird, Smp. 150-153 °C,
 15 s) aus 4'-Brom-4-hydroxybenzophenon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-(4-Brom-but-2-enoxy)-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Ethyl-methylamin das (E)-[4-(4-Brom-phenyl)-[4-[4-(ethyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-phenyl]-methanon-hydrobromid, Smp. 171,5 °C (Zersetzung).

Beispiel 10

- Analog Beispiel 4c) erhält man durch Behandlung des 4'-Brom-methyl-2-chlor-p-bromphenyl-4-biphenylketons mit N-Allyl-methylamin das 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-2-chlor-4-biphenyl-p-bromphenylketon,
 25 MS: m/e 453 (M⁺, 1 Br).

Beispiel 11

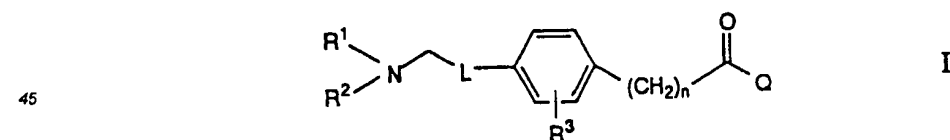
- Analog Beispiel 8 erhält man aus 5-Brom-2-methyl-penten und 4'-[(N-Allylmethylamino)methyl]-N-methyl-4-biphenylcarboxamid das 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-4-methyl-3-pentenylketon, MS: m/e 347 (M⁺).

Galenisches Beispiel.

- 35 Eine Hartgelatine kapsel enthält z.B. 3,125, 6,25, 12,5, 25 oder 50 mg einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes davon und feinkristalline Lactose bis zu einem Gesamtfüllgewicht von 580-590 mg.

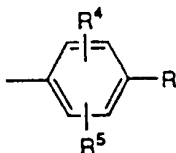
Patentansprüche

- 40 1. Verwendung der Verbindungen der Formel



- 50 worin
 eins von R¹ und R² C₁₋₇-Alkyl und das andere C₁₋₇Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl-methyl,
 L gegebenenfalls über ein O-Atom an die Phenylgruppe gebundenes C₁₋₁₁-
 Alkylen oder C₂₋₁₁-Alkenylen, oder L 1,4-Phenylen,
 n = 0 oder, falls L ein O-Atom enthält, n = 0 oder 1,
 Q C₁₋₇-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl oder eine Gruppe der Formel Q':

55



Q'

5

R H, Halogen, CF₃, CN oder NO₂,
 R³ und R⁴ H, C₁₋₄-Alkyl oder Halogen sind und
 R⁵ H oder, falls R H ist, H oder Halogen ist,
 10 und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bei der Herstellung von Cholesterin senkenden Arzneimitteln.

2. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1, worin n = 0 und R⁵ H ist.

15

3. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

- a) R¹ Methyl und R² Methyl, Aethyl, Propyl oder Allyl und/oder
 b) L die Gruppe -CH=CHCH₂O-, insbesondere in trans-Form, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₃O-, -(CH₂)₅O-, -(CH₂)₆O- oder 1,4-Phenylen und/oder
 c) R³ H, Br, Cl, F oder CH₃ und/oder
 d) Q Propyl, Pentyl, Isohexyl, 4-Methyl-3-pentenyl oder 2,6-Dimethyl-5-heptenyl oder
 e) Q eine Gruppe Q' ist, in der R H, Br, Cl, F, J, CF₃, CN oder NO₂ und/oder R⁴ H, Br, Cl, F, oder CH₃ und/oder R⁵ H oder F sind.

4. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

- a) L C₅₋₁₁-Alkylen oder C₅₋₁₁-Alkylenoxy, insbesondere -(CH₂)₆- oder -(CH₂)₅O-; C₃₋₁₁-Alkenylenoxy, insbesondere -CH=CHCH₂O-, oder 1,4-Phenylen und/oder
 b) R³ H oder Halogen und/oder
 c) Q C₂₋₁₀-Alkenyl, insbesondere 4-Methyl-3-pentenyl; oder eine Gruppe Q', in der R CN, NO₂ oder Halogen, insbesondere Br, Cl oder F, und R⁴ H oder Cl ist.

5. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 4, worin

- a) R¹ Methyl und R² Methyl oder Allyl und/oder
 b) L -(CH₂)₅O-, -CH=CHCH₂O- oder 1,4-Phenylen und/oder
 c) R³ H oder F und/oder
 d) Q 4-Methyl-3-pentenyl oder eine Gruppe Q', in der R Br, Cl, CN oder NO₂, R⁴ H oder Cl und R⁵ H ist.

6. Verwendung der folgenden Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 oder 2:

- trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-bromobenzophenon
 trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-nitrobenzophenon
 p-[[4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl]carbonyl]benzonnitril
 2-Chlor-4-nitrophenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyl-keton.
 trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlorobenzophenon.

45

7. Verwendung der folgenden Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1:

- [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon.

8. Die Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 oder 2 aus der Gruppe der folgenden:

- 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
 4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
 3-Chlor-4'-jod-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,

55

4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
 2,4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
 4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
 4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
 3,4-Dichlorphenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyllylketon,
 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyllyl-3,4-dichlorphenylketon,
 (RS)-4'-[(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl-2,6-dimethyl-5-heptenylketon,
 p-Bromphenyl-2-chlor-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyllylketon,
 4'-[(Dimethylamino)methyl]-4-biphenyllyl-propylketon.

9. Die Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 aus der Gruppe der folgenden:

[4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[4-(Allyl-methyl-amino)-butoxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-benzoyl]-benzonitril,
 (E)-4-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-benzoyl]-benzonitril,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on,
 (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 (E)-(4-Brom-phenyl)-[4-[4-(ethyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-methanon,
 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-2-chlor-4-biphenyllyl-p-bromphenylketon,
 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-4-methyl-3-pentenylketon.

10. Cholesterin senkende Arzneimittel, die als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon gemäss Anspruch 1, 8 oder 9 enthalten.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 94 11 0246

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,Y	EP-A-0 401 798 (F.HOFFMAN-LA ROCHE AG) 12. Dezember 1990 * das ganze Dokument * * besonders Seite 12, Zeile 4 bis 9 * ---	1-10	A61K31/135
D,Y	EP-A-0 464 465 (F.HOFFMAN-LA ROCHE AG) 8. Januar 1992 * das ganze Dokument * * besonders Seite 9, Zeile 39 bis 44 * ---	1-10	
D,Y	EP-A-0 410 359 (F.HOFFMAN-LA ROCHE) 30. Januar 1991 * das ganze Dokument * * besonders Seite 9, Zeile 17 bis 22 * ---	1-10	
Y	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, Bd.32, Nr.6, 1993 Seiten 837 - 842 GEBRE-HIWOT, A. ET AL 'THE IN-VITRO ANTI-LEISHMANIAL ACTIVITY OF INHIBITORS OF ERGOSTEROL BIOSYNTHESIS' * Zusammenfassung * ----- -/--	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K C07D
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Erkenntnisse über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
DEN HAAG		23. November 1994	
		Prüfer	
		Mair, J	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überwachendes Dokument			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 0246

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
Y	PROCEEDINGS OF THE THIRD INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MOLECULAR ASPECTS OF CHEMOTHERAPY, Juni 1991, GDANSK, POLAND Seiten 143 - 152 JOLIDON, S. ET AL 'INHIBITORS OF 2,3-OXIDOSQUALENE-LANOSTEROL CYCLASE AS ANTIFUNGAL AGENTS' * das ganze Dokument * ---	1-10	
Y	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, Bd.37, Nr.10, 1988 Seiten 1955 - 1964 GERST, N. ET AL 'POTENT INHIBITION OF CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS IN 3T3 FIBROBLASTS BY N-((1,5,9)-TRIMETHYLDECYL)-4alpha,10-DIMETHYL-8-AZA-TRANS-DECAL-3beta-OL, A NEW 2,3-OXIDOSQUALENE CYCLASE INHIBITOR' * das ganze Dokument * * besonders Seite 1955, Zeile 1 bis 14 und Seite 1963, Zeile 15 bis 20 * -----	1-10	BEFORSCHTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)